



533 534
Rec'd PCT/JP 02 MAY 2005

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

10/533534

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 5 月 21 日 (21.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/041270 A1

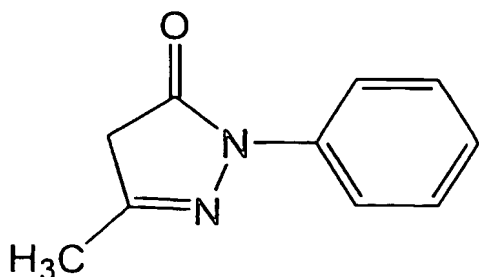
- (51) 国際特許分類: A61K 31/4152, 47/10, 47/30, 9/70, A61P 9/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2002/011518
- (22) 国際出願日: 2002 年 11 月 5 日 (05.11.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): リードケミカル株式会社 (LEAD CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 Toyama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森 淳 (MORI, Jun) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP). 堀内 環 (HORI-UCHI, Tamaki) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP). 山誠二郎 (YAMA, Seijiro) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP). 脇 仁美 (WAKI, Hitomi) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP). 島田 晋吾 (SHIMADA, Shingo) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP). 橋谷 瞳 (HASHITANI, Hitomi) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 リードケミカル株式会社内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 尊 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 尊特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION PREPARATIONS CONTAINING 3-METHYL-1-PHENYL-2-PYRAZOLIN-5-ONE

(54) 発明の名称: 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収製剤



(57) Abstract: Percutaneous absorption preparations (optionally being in the form of patches) which contain as the active ingredient from 0.1 to 30% by mass of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one represented by the following formula: or its pharmaceutically acceptable salt in an appropriate base, for example, an aqueous base or a rubber base. These preparations (or patches) are excellent percutaneous absorption preparations (or percutaneous absorption patches) showing a high percutaneous absorability of the active ingredient and little skin irritation.

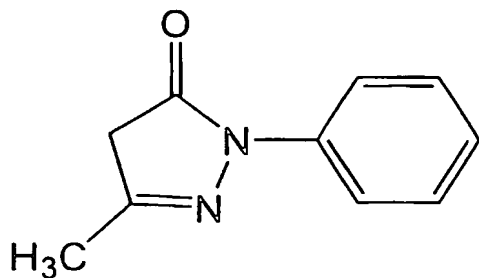
/ 続 有 /

WO 2004/041270 A1



(57) 要約:

本発明は、適する基剤、例えば水性基剤又はゴム系基剤中に有効成分として、
次式：



で表わされる 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩 0.1～30 質量%を含有する経皮吸収製剤（貼付剤の形態であってもよい）に関するものである。本製剤（又は本貼付剤）は、有効成分の経皮吸収性が良く且つ皮膚刺激性が少ない優れた経皮吸収製剤（又は経皮吸収貼付剤）である。

明 細 書

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収製剤

技術分野

本発明は、脳梗塞、くも膜下出血等を含む脳機能障害全般に対する、ヒトの脳機能の保護、脳機能障害の改善及び予防、並びに動脈硬化症、肝障害、腎障害、糖尿病、胃腸粘膜障害等の疾患の治療及び予防のために使用することができる3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン経皮吸収製剤に関するものである。

背景技術

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンは、フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤であり、脳梗塞急性期に伴う、ヒトの神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善薬として、注射剤（点滴静注；点滴による静脈注射）にて使用されている。近年、高齢化、食生活の多様化、日常生活におけるストレスの増加などにより生じた脳機能障害に悩むヒトも多く、それ故、脳機能障害への迅速且つ的確な対策は医療上重要な課題の一つとされている。

脳梗塞などの虚血時及びその後の血流再開通後にヒトの生体内に過剰に発生するヒドロキシラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）などのフリーラジカルは、ヒトの細胞膜に連鎖的に酸化障害を引き起し、脳虚血障害を更に悪化させる。このような場合に3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有注射剤（商標名：ラジカット注30mg；一回分当たり有効成分30mgを含む注射剤）を点滴静注にて用いると、前記注射剤は、ヒトの生体内のヒドロキシラジカルを消去することにより、脳虚血障害に対する優れた治療効果を発揮する。

ところが、前記注射剤は、その点滴静注時に患者の体（静脈）に注射針を刺すので患者に苦痛を与え、また、前記点滴静注は通常ベッド上に横たわった患者に対して行なわれるので、患者は一定時間（点滴静注が行なわれている間）、前記ベッド上に拘束される。加えて、インスリンやインターフェロン等の一部の注射剤を除いて患者本人による注射を行なうことはできず、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有注射剤の点滴静注も、当然、患者本人にて行なうことはできないので、医師、看護婦又は看護師による点滴静注（投与）が必



要となる。それ故、患者は前記点滴静注のための入院又は通院を余儀なくされる。患者が前記点滴静注のために入院又は通院する場合であっても、前記点滴静注時に患者は苦痛を感じ、そして医師、看護婦、看護師等の医療関係者は点滴静注（投与）を行なうための時間を必要とするので、例えば、前記点滴静注を用法・用量通り1日2回行なうと、その都度、患者と医療関係者に苦痛と時間の消費が生じる。

また、前記注射剤の点滴静注に伴う肝機能障害等の副作用が報告されているが、点滴静注による血中薬剤濃度の一過性の上昇が原因の一つであることは容易に予測される。このような状況から、投与が容易で且つ長時間にわたって効果を持続させることができ、しかも副作用の少ない3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン含有製剤の開発が望まれている。

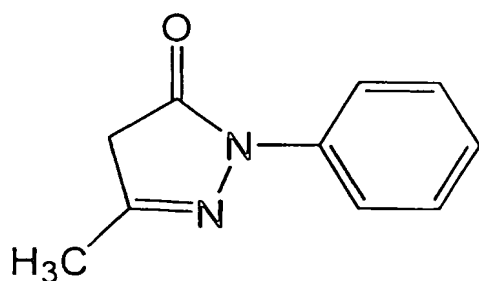
3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンを脳機能正常化剤として用いる場合、注射剤、経口剤又は坐剤（直腸内投与）としての投与方法が、例えば特開昭61-263917号公報に開示されているが、現在、臨床では注射剤しか用いられていない。これは、脳機能正常化剤の対象となる疾患の多くが脳梗塞に伴うものであるため、脳機能正常化剤の投与を受ける者には寝たきりの患者や意識の無い患者が多く、従って、経口剤としての投与が困難であることに加えて、脳機能正常化剤の投与を受ける者には、元来、経口による服用が苦手な高齢患者が多いことなどが原因である。

更に3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、肝臓においてグルクロン酸抱合や硫酸抱合により素早く代謝されるため、経口投与においては、肝臓での初回通過効果により有効性は極めて低い。また、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、過酸化脂質生成抑制剤（例えば、特開昭62-108814号公報参照）、抗潰瘍剤（例えば、特開平3-215425号公報参照）、血糖上昇抑制剤（例えば、特開平3-215426号公報参照）、眼疾患用薬剤（例えば、特開平7-25765号公報参照）、急性腎不全治療・予防薬（例えば、特開平9-52831号公報参照）等として開示されているが、これら薬剤の投与方法はいずれも経口投与、静脈内投与又は直腸投与であり、それ故、臨床においては、前記のような欠点を有する。

発明の開示

このような現況において、本発明者らは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンに関し、前記投与方法以外の他の投与方法について鋭意研究した結果、注射剤に代わる製剤の形態として経皮吸収製剤の形態（経皮吸収貼付剤の形態も含む）を採用することにより、前記従来技術の課題を解決し、且つ3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを注射剤として使用した場合の薬効と同等又はそれ以上の薬効を持つ、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを含有する経皮吸収製剤の発明を完成した。

本発明の3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収製剤は、基剤中に有効成分として、次式：



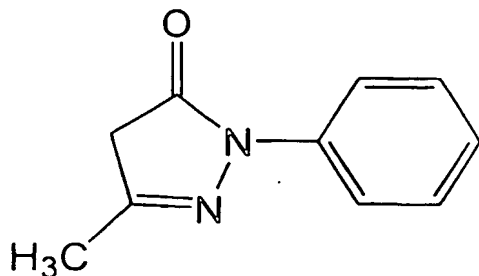
で表わされる3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩0.1～30質量%を含有することを特徴とする（以下、iと称する）。

下記の本発明の経皮吸収製剤が好ましい。

- ii) 前記基剤が水性基剤であるiの経皮吸収製剤。
- iii) 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子1～20質量%、架橋剤0.01～20質量%、多価アルコール10～80質量%及び水1～80質量%を含有するiの経皮吸収製剤。
- iv) 前記基剤がゴム系基剤であるiの経皮吸収製剤。
- v) 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子10～50質量%、可塑剤10～50質量%及び粘着付与剤5～50質量%を含有するivの経皮吸収製剤。

本製剤はまた、貼付剤の形態で使用することができる。

本発明の 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収貼付剤は、支持体と、有効成分として、次式：



で表わされる 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩 0.1～30 質量%を含有する基剤からなる基剤層と、ライナーとが順次積層・形成されてなることを特徴とする（以下、vi と称する）。

下記の本発明の経皮吸収貼付剤が好ましい。

vii) 前記基剤が水性基剤である vi の経皮吸収貼付剤。

viii) 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%及び水 1～80 質量%を含有する vii の経皮吸収貼付剤。

ix) 前記基剤がゴム系基剤である viii の経皮吸収貼付剤。

x) 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 10～50 質量%、可塑剤 10～50 質量%及び粘着付与剤 5～50 質量%を含有する ix の経皮吸収貼付剤。

本製剤は次のような利点を持っている。

a) 本製剤を用いれば 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（薬剤）の投与及び投与の中止が簡便であり、具体的には例えば、前記薬剤の副作用が生じた時、製剤を拭き取り（例えば、軟膏などの形態の場合）又は剥離（例えば、貼付剤形態の場合）するだけで、薬剤の投与を中止することができる。

b) 本製剤（例えば、軟膏などの形態の場合）の一定量を用いる（例えば、皮膚に塗布する）ことにより、又は、本貼付剤を用いる（例えば、皮膚に貼付する）

ことにより、薬剤の有効血中濃度を長時間にわたり持続的に維持することが可能である。

c) 本製剤を一度用いれば（本製剤にて薬剤投与すれば）薬剤の有効血中濃度が長時間にわたり持続的に維持されるので、従来の点滴静注に比べて薬剤投与回数を低減することができ、これにより、治療時の患者のコンプライアンスの向上及び介護者の負担の軽減を図ることができる。

d) 本製剤使用時に血中の薬剤濃度は所定の範囲内に保持され、点滴静注のように血中の薬剤濃度が好ましくない値まで一時的に高まることはないため、血中薬剤濃度の一過性の上昇に伴う薬剤の副作用を回避することができる。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1の本貼付剤をラットの皮膚に貼付した場合の、貼付剤を貼付した後の経過時間と薬剤（3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン）の累積透過量との関係を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本製剤及び本貼付剤に関して説明する。

本製剤及び本貼付剤において、有効成分である3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンは、処方によって異なるが、適する基剤中に、該基剤の総量に基づいて、0.1～30質量%、好ましくは0.5～20質量%、とりわけ0.5～10質量%配合するのが望ましい。

本製剤は、適する種々の形態、例えば溶液、スラリー、軟膏、ペースト、ガム等の形態であってよく、そのまま又は更に好適な形態に加工して使用することができる。

本製剤を貼付剤の形態で使用すると、該形態にて皮膚に貼付することができるので、使用し易く都合が良い。本貼付剤は、用途に応じて、例えばパップ剤、プラスター剤、テープ剤等の各種貼付剤の形態であってよい。

本貼付剤は、例えば、塗布するのに適する形態（例えば、軟膏形態）の3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンを適する基剤（例えば水性基剤やゴム系基剤）に所定量添加したものを、適する支持体に所定の厚さで塗膏し、その上から所定のライナーで被覆し、これを所望の大きさに裁断して製造するこ



とができる。本貼付剤は、その製造方法によっては、例えば、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンを含有する基剤を先ずライナーに塗膏して基剤層を形成し、その上から支持体で被覆し、前記基剤層を前記支持体上に転写することにより形成してもよい。

前記水性基剤又は前記ゴム系基剤としては、例えば、以下の成分を混合してなる水性基剤を使用することができる。

I. 水性基剤

成分1) : 水溶性高分子

成分2) : 架橋剤

成分3) : 多価アルコール

II. ゴム系基剤

成分4) : ゴム系高分子

成分5) : 可塑剤

成分6) : 粘着付与剤

以下、前記成分1)ないし成分6)について説明する。

成分1)の水溶性高分子の例は、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、アクリル酸デンプン、エチル酢酸ビニル、ゼラチン、デンプン、オイドラギッド、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント等である。前記水溶性高分子は、1種のみを用いてもよいし、又は、2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記水溶性高分子の配合量は、水性基剤の総量に基づいて、1～20質量%、好ましくは3～6質量%である。

成分2)の架橋剤としては、例えば、水などに溶解した場合に二価又は三価の金属イオンを生成する塩類などを用いることができる。前記架橋剤の例は、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウムのような水酸化物、或いは塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、カオリン、ステアリン酸アルミニウム、水酸化マグネシウム、塩化マグネシ

ウム、硫酸マグネシウムのような無機酸又は有機酸の塩、或いはそれらの塩基性塩、アルミニウムミョウバンのような複塩、更にアルミン酸ナトリウムのようなアルミン酸塩、無機性アルミニウム錯塩及び有機性アルミニウムキレート化合物、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、EDTA-アルミニウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシナール等である。前記架橋剤は、1種のみを用いてもよいし、又は、2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記架橋剤の配合量は、水溶性基剤の総量に基づいて、0.01～20質量%、好ましくは0.1～10質量%である。

前述の架橋剤としての二価又は三価の金属イオンを生成する塩類は、水に易溶性のものであってもよいし、又は、水に難溶性のものであってもよい。前記架橋剤として水に難溶性のアルミニウム化合物を用いたとき、ゲル化を行なうべき反応系中に反応速度調整剤を添加することができ、特に酸を添加することでゲル化の反応速度を速くすることが可能である。酸として特に水酸基を含む有機酸又はその塩類を添加することによって、ゲル化反応は著しく速くなる。前記反応速度調整剤の例は、クエン酸、乳酸、酒石酸、グルコン酸、グリコール酸、リンゴ酸、フマル酸、メタスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の、金属イオンに対してキレート形成能又は配位能を持つ有機酸、有機酸塩、有機塩基など、及び塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸等である。

成分3)の多価アルコールの例は、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコール、1,4-ブタンジオール、グリセリン、トリオキシイソブタン、エリトリット、ペンタエリトリット、キシリット、アドニット、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール、ポリエチレングリコール等である。前記多価アルコールは、1種のみを用いてもよいし、又は、2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記多価アルコールの配合量は、基剤の総量に基づいて、10～80質量%、好ましくは10～60質量%である。

成分４）のゴム系高分子の例は、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体、スチレンブタジエンブロック共重合体、ポリイソブチレン、生ゴム、ポリイソブレン、ポリブテン等である。前記ゴム系高分子は、１種のみを用いてもよいし、又は、２種以上を所定比率にて適宜混合して用いることもできる。前記ゴム系高分子の配合量は、基剤の総量に基づいて、１０～７０質量％、好ましくは２０～５０質量％である。

成分５）の可塑剤の例は、流動パラフィン、植物油、動物油、ポリブテン、低分子ポリイソブチレン、ワセリン、ラノリン、高級脂肪族エステル等である。前記可塑剤は、１種のみを用いてもよいし、又は、２種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記可塑剤の配合量は、基剤の総量に基づいて、１０～７０質量％、好ましくは２０～５０質量％である。

成分６）の粘着付与剤の例は、石油樹脂、ロジン系樹脂、水添ロジン、エステルガム、テルペン樹脂、変性テルペン樹脂、芳香族炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂等である。前記粘着付与剤は、１種のみを用いてもよいし、又は、２種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記粘着付与剤の配合量は、基剤の総量に基づいて、５～５０質量％、好ましくは１０～３０質量％である。

本発明の経皮吸収貼付剤において使用される支持体は特に限定されず、経皮吸収貼付剤の支持体として慣用の材料を使用することができる。例えば前記支持体は、天然又は合成高分子の織布、不織布、シート、フィルム又はそれらの積層体であってよい。前記合成高分子の好ましい例は、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリエチレン系樹脂（例えば、ポリエチレン樹脂や、ポリエチレン樹脂と他の樹脂とのブレンド）、エチレン系共重合樹脂（例えば、エチレンと他のモノマーとの共重合体）、ポリプロピレン系樹脂（例えば、ポリプロピレン樹脂や、ポリプロピレン樹脂と他の樹脂とのブレンド）、ポリウレタン樹脂等である。前記支持体の大きさ、形状、厚さ等は適宜選択する。

本発明の経皮吸収貼付剤において使用されるライナーは特に限定されず、経皮吸収貼付剤のライナーとして慣用の材料を使用することができる。例えば前記ライナーは、天然又は合成高分子のシート、フィルム又はそれらの積層体であってよい。前記ライナーの好ましい例は、剥離し易くするための処理（例えば、合成

高分子のコーティング)を施した剥離紙や、セロファン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン等のシート、フィルム又はそれらの積層体である。

本発明の経皮吸収貼付剤における基剤層としては、前記本製剤と同様 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩 0.1~30 質量%を含有することに加えて、必要であれば、例えば、前記成分 1) ないし成分 6) を所定量含有する基剤を所定の厚さの層状に形成した基剤層を用いることができる。

本製剤又は本貼付剤には、前記必須成分(有効成分 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩)や前記成分 1) ないし成分 6) などの他に、必要に応じて、従来の経皮吸収製剤又は経皮吸収貼付剤に慣用されている種々の薬剤、すなわち経皮吸収促進剤、粘着付与剤、軟化剤、酸化防止剤、老化防止剤、保存剤、着香剤、pH 調整剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、防腐剤、賦形剤、溶解剤等を所定比率で配合することができる。

前記有効成分 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩は、フリーラジカル消去作用を有するため反応性が高く、それ故、安定性は低い。注射剤では基剤の成分数が少なく、注射剤に用いる場合の前記有効成分の安定性は良いが、経皮吸収製剤又は経皮吸収貼付剤では、製品化の際に前記必須成分に加えて他の添加剤を加えることが多く、従って、前記有効成分を経皮吸収製剤又は経皮吸収貼付剤に用いる場合、その処方によっては前記有効成分の安定性が低くなる。この場合、安定化剤として酸化防止剤を添加することは、製品の安定化のために有効である。

前記酸化防止剤の例は、アスコルビン酸、パルミチン酸、亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸 4 ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、d l- α -トコフェロール、ジクロルイソシアヌル酸カリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、大豆レシチン、ピロ亜硫酸ナトリウム、1,3-ブチレングリコール、ペンゾトリアゾール、ペンタエリスリル-テトラキス[3-(3,5-ジ-第三ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]、没食子酸プロピ

ル、2-メルカプトベンズイミダゾール等である。前記酸化防止剤は、1種のみを用いてもよいし、又は、2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記酸化防止剤の配合量は、基剤の総量に基づいて、0.005～20質量%、好ましくは0.1～5質量%である。

前記経皮吸収促進剤は、経皮吸収製剤にて通常使用されているものであれば、特に限定されるものではない。前記経皮吸収促進剤の例は、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸エーテル、乳酸エステル、酢酸エステル、テルペン系化合物、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル、精油、炭化水素、エイゾン又はその誘導体等である。更に具体的には、前記経皮吸収促進剤は、エタノール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム、N-メチル-2-ピロリドン、乳酸エチル、乳酸セチル、乳酸、尿素、1-メントール、ハッカ油、d-リモネン、d-l-カンフル等である。前記経皮吸収促進剤は、1種のみを用いてもよいし、又は、2種以上を所定比率にて適宜混合して用いてもよい。前記経皮吸収促進剤の配合量は、基剤の総量に基づいて、0.1～20質量%、好ましくは0.1～5質量%である。

前記溶解剤の例は、n-メチル-2-ピロリドン、クロタミトン、マクロゴール、イソプロパノール、ハッカ油、プロピレングリコール、ブチレングリコール、オレイルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル等である。特にn-メチル-2-ピロリドン及びクロタミトンは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンの溶解度が高く、前記溶解剤として有用である。

<実施例>

以下に本発明の実施例を説明する。

実施例 1

ポリアクリル酸ナトリウム 5 部、アクリル酸デンプン 6 部、タルク 12 部及び濃グリセリン 29.1 部を混合して A 液を調製した。酒石酸 2.3 部を水 30 部に溶解して B 液を調製した。3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン 3 部を n-メチル-2-ピロリドン 8 部及びクロタミトン 2 部に溶解して C 液を調製した。A 液に B 液及び C 液を加え、更にアクリル酸メチル/アクリル酸

2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン 2.5 部及び水酸化アルミニウムゲル 0.1 部を加えて均一に混合した。この混合物（本製剤）を、所定寸法（縦寸法×横寸法×厚さ、以下同じ）のポリエステル製不織布（支持体）上に所定の厚さで展延して基剤層を形成し、該基剤層を所定寸法のポリエチレン製フィルム（ライナー）で被覆した。これを所定寸法に切断して、実施例 1 の 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収貼付剤を得た。

実施例 2

ポリブテン 20 部、ポリイソブチレン 10 部、スチレンイソブレンスチレンブロック共重合体 25 部、ジブチルヒドロキシルエン 0.5 部、流動パラフィン 14.5 部、吸水性高分子〔アクリル酸デンプン 1000（商標名：サンウェット IM1000）〕10 部、粘着剤（商標名：アルコン P-100）17 部及び 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン 3 部をイソヘキサン 60 部に溶解した後、この溶液（本製剤）所定寸法のポリ塩化ビニルシート（支持体）上に所定の厚さで展延して基剤層を形成し、これを乾燥させて溶媒を除去した後、前記基剤層をポリエステル製フィルム（ライナー）で被覆した。これを所定寸法に切断して、実施例 2 の 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収貼付剤を得た。

実施例 3

ポリブテン 20 部、ポリイソブチレン 10 部、流動パラフィン 19.5 部、スチレンイソブレンスチレンブロック共重合体 25 部、ジブチルヒドロキシルエン 0.5 部、粘着剤（商標名：アルコン P-100）17 部を 140℃で混合して A 液を調製した。3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン 3 部をプロピレングリコール 5 部に均一に混合して B 液を調製した。室温の A 液を 120℃に加熱してから、A 液に B 液を加えて混合した。この混合物（本製剤）を所定寸法のポリエステル製不織布に所定の厚さで展延して基剤層を形成し、該基剤層を所定寸法のポリエチレン製フィルム（ライナー）で被覆し、室温に冷却後、所定寸法に切断して、実施例 3 の 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収貼付剤を得た。

試験例 1 : *in vitro* 皮膚透過試験



1) 試験方法

3つの試料を用いて(試料数3)、以下の試験を行なった。ペントバルビタール麻酔下、Wistar系雄性ラット(7週齢)の腹部を剃毛し、皮膚を切り取り、皮膚真皮側の脂肪を注意深く取り除いた。予め37℃の水を循環させた縦型拡散セルに真皮側を下にして皮膚を貼り付け、その中央部に直径1cmに打抜いた実施例1の本貼付剤を貼付した後、ドーム型セルを用いて挟み固定した。次に37℃の恒温槽で保温されていたレシーバー液を真皮側に入れ、サンプリングポートに取り付けパラフィルムでL字管を固定した後、更に一定量のレシーバー溶液を加えた。レシーバー溶液は、マグネチックスターラーにて攪拌し、その後定期的に一定量のレシーバー溶液を採取し、同量のレシーバー液を補充した。採取したサンプル中の薬剤(3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン)の量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量し、3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンの皮膚透過量を算出した。

2) 結果

実施例1の本貼付剤を貼付した後の経過時間と薬剤(3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン)の累積透過量との関係を下記表1及び図1に示す。

表 1：貼付剤を貼付した後の経過時間と薬剤の累積透過量との関係

経過時間（時間）	累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	標準偏差
0	0	0
1	3.41	0.23
2	10.52	1.04
4	35.79	7.22
6	78.15	11.30
8	131.03	20.75
10	190.34	33.25
12	247.59	44.28
24	643.53	111.28

前記表 1 及び図 1 から明らかなように、実施例 1 の本貼付剤は良好な皮膚透過性を示し、24 時間後まで、薬剤（3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オン）の皮膚透過量（薬剤の累積透過量）は経時的（所定時間経過後は、ほぼ時間に正比例して）に増加した。

試験例 2：ウサギ皮膚一次刺激試験

1) 試験方法

試験前日に背部を剃毛した JW/C SK 系雄性ウサギ（12 週）を用いて皮膚一次刺激試験を行い、Draize 法の一次刺激指数を用いて評価した。試験は、健常皮膚区画と滅菌した注射針により擦傷した損傷皮膚区画を設定し、それぞれの皮膚に対する刺激性について行った。本貼付剤の貼付面積を 5 cm^2 の大きさに設定し、実施例 1、2 及び 3 の各貼付剤を、健常皮膚区画及び損傷皮膚区画に各 1 枚ずつ貼付した。貼付後 24 時間経過したとき、実施例 1、2 及び 3 の各貼付剤を健常皮膚区画及び損傷皮膚区画から剥離し、剥離後 1 時間、24 時間及び 48 時間経過した後に、各々の区画（貼付剤を剥離した健常皮膚区画及び損傷皮膚区画）にて、該区画における紅斑と浮腫及び痂皮形成を Draize 法の判定基準に従って判定した。その結果より皮膚刺激指数（P. I. I）を算出し、評価区分に従い評価した。

また対照として、ラウリル硫酸ナトリウム 5 質量%及び白色ワセリン 95 質量%

量を含有する軟膏 0.25 g を不織布に塗布して調製した貼付剤（対照 1）、並びに実施例 1 の製剤組成のうち薬剤（3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オン）を除いた製剤を用いて調製した貼付剤（対照 2）についても、前述の方法と同様の試験方法にて評価を行った。

2) 結果

結果を下記表 2 に示す。

表 2：ウサギ皮膚一次刺激試験

貼付剤	皮膚刺激指数（P. I. I 値）	安全区分
実施例 1	0.06	弱い刺激物
実施例 2	0.10	弱い刺激物
実施例 3	0.10	弱い刺激物
対照 1	6.80	強い刺激物
対照 2	0.06	弱い刺激物

実施例 1、2 及び 3 の本貼付剤は、薬剤（3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オン）を含有しない対照 2 の貼付剤と同様、D r a i z e 法の判定基準で弱い刺激物の範囲にあり、このことから、本貼付剤が極めて皮膚刺激性が少ない経皮吸収貼付剤であることは明らかである。

産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収製剤は皮膚刺激性が少なく、例えば経皮吸収貼付剤の形態でヒトの皮膚に貼付することにより、脳機能障害などに対する有効成分である薬剤（3-メチルー 1-フェニルー 2-ピラゾリン-5-オン）を有効濃度にて、長時間にわたり継続して、ヒトに容易に投与することができる。

本製剤又は本貼付剤は使用方法（薬剤の投与の開始及び投与の中止）が簡単であり、その使用時には、前記薬剤の吸収が皮膚から穏やかに行なわれるので、血中薬剤濃度の一過性の上昇を起こすことなく、前記薬剤の効果を長時間にわたって持続させることができる。

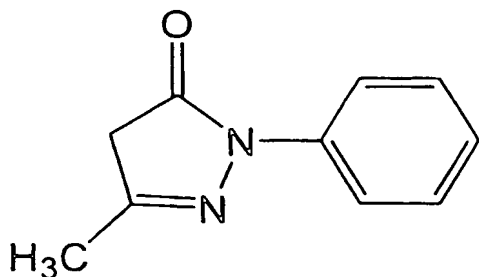
また、本製剤又は本貼付剤は、従来の注射剤（点滴静注）のように、その使用時に、患者に苦痛を与えたり、患者を一定時間拘束することもない。



従って、本製剤又は本貼付剤は、脳梗塞、くも膜下出血等を含む脳機能障害全般に対する、ヒトの脳機能の保護、脳機能障害の改善及び予防、並びに動脈硬化症、肝障害、腎障害、糖尿病、胃腸粘膜障害等の疾患の治療及び予防のために有用である。

請求の範囲

1. 基剤中に有効成分として、次式：



で表わされる 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩 0.1～30 質量%を含有することを特徴とする 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収製剤。

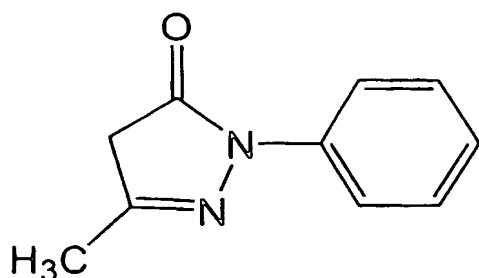
2. 前記基剤が水性基剤であることを特徴とする請求項 1 記載の経皮吸収製剤。

3. 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%及び水 1～80 質量%を含有することを特徴とする請求項 2 記載の経皮吸収製剤。

4. 前記基剤がゴム系基剤であることを特徴とする請求項 1 記載の経皮吸収製剤。

5. 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 10～50 質量%、可塑剤 10～50 質量%及び粘着付与剤 5～50 質量%を含有することを特徴とする請求項 4 記載の経皮吸収製剤。

6. 支持体と、有効成分として、次式：



表わされる 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその医学的に許容され得る塩 0.1～30 質量%を含有する基剤からなる基剤層と、ライナーとが順次積層・形成されてなることを特徴とする 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン含有経皮吸収貼付剤。

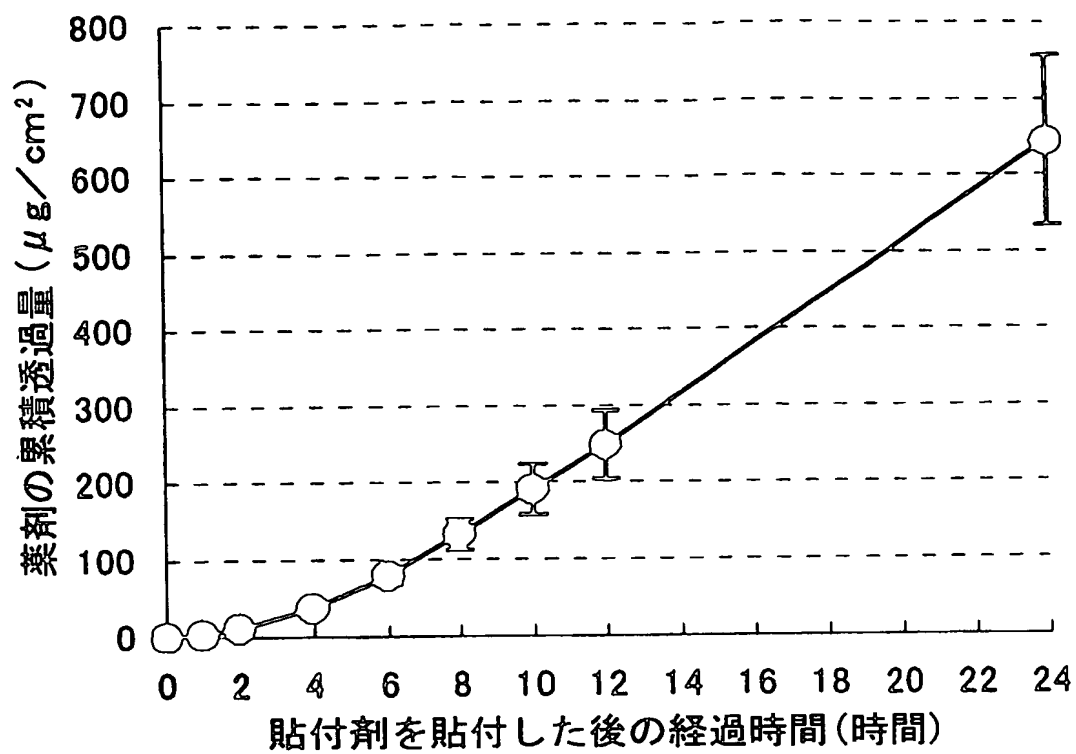
7. 前記基剤が水性基剤であることを特徴とする請求項 6 記載の経皮吸収貼付剤。

8. 前記水性基剤が、該水性基剤の総量に基づいて、水溶性高分子 1～20 質量%、架橋剤 0.01～20 質量%、多価アルコール 10～80 質量%及び水 1～80 質量%を含有することを特徴とする請求項 7 記載の経皮吸収貼付剤。

9. 前記基剤がゴム系基剤であることを特徴とする請求項 6 記載の経皮吸収貼付剤。

10. 前記ゴム系基剤が、該ゴム系基剤の総量に基づいて、ゴム系高分子 10～50 質量%、可塑剤 10～50 質量%及び粘着付与剤 5～50 質量%を含有することを特徴とする請求項 9 記載の経皮吸収貼付剤。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/11518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4152, 47/10, 47/30, 9/70, A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4152, 47/10, 47/30, 9/70, A61P9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 10-279480 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 20 October, 1998 (20.10.98), Claims; Par. Nos. [0012], [0014] (Family: none)	1 2-10
Y	WO 02/00260 A1 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals, Inc.), 03 January, 2002 (03.01.02), Claim 4 (Family: none)	1-10
Y	JP 10-265373 A (Lion Corp.), 06 October, 1998 (06.10.98), Par. No. [0003] (Family: none)	2-3, 6-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
30 January, 2003 (30.01.03)

Date of mailing of the international search report
12 February, 2003 (12.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11518

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 62-63512 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 20 March, 1987 (20.03.87), Claims (Family: none)	2-3, 6-8
Y	JP 6-205839 A (Pacific Chemical Co., Ltd.), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims; Par. Nos. [0055] to [0057] (Family: none)	4-6, 9-10
Y	JP 3-127727 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 30 May, 1991 (30.05.91), Page 3, upper left column, line 12 to page 4, lower right column, line 7; example 1 shown on page 6 (Family: none)	4-6, 9-10

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/11518

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4152, 47/10, 47/30, 9/70, A61P9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4152, 47/10, 47/30, 9/70, A61P9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 10-279480 A (三菱化学株式会社) 1998. 10. 20 請求の範囲、【0012】、【0014】段落等を参照。 (ファミリーなし)	1 2-10
Y	WO 02/00260 A1 (三菱東京製薬株式会社) 2002. 01. 03 請求の範囲4等を参照。 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 01. 03

国際調査報告の発送日

12.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎原 貴子



4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-265373 A (ライオン株式会社) 1998. 10. 06 【0003】段落等を参照。 (ファミリーなし)	2-3, 6-8
Y	JP 62-63512 A (日東電気工業株式会社) 1987. 03. 20 請求の範囲等を参照。 (ファミリーなし)	2-3, 6-8
Y	JP 6-205839 A (株式会社太平洋) 1994. 07. 26 請求の範囲、【0055】～【0057】段落等を参照。 (ファミリーなし)	4-6, 9-10
Y	JP 3-127727 A (積水化学工業株式会社) 1991. 05. 30 第3頁左上欄第12行～第4頁右下欄第7行、及び、第6頁に記載 の実施例1等を参照。 (ファミリーなし)	4-6, 9-10